UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1971 1971 N°

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

JEAN-LOUP GAILLARD

Né le 17 octobre 1942 à PARIS

Interne des Hôpitaux de la Région du Centre

PRESENTEE ET SOUTENUE LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président de Thèse : Professeur GERMAIN

UNIVERSITE DE PARIS VAL DE MARNE

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1971

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Loup GAILLARD

Né le 17 octobre 1942 à PARIS

Interne des Hôpitaux de la Région du Centre

Présentée et soutenue publiquement le : ...

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

Président : Monsieur le professeur GERMAIN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

AU PROFESSEUR A. GERMAIN

Chirurgien du Centre hospitalier
universitaire de Créteil,

Professeur à la Faculté
de Médecine de Créteil.

qui nous a fait le grand honneur de
bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

En hommage très respectueux.

AU PROFESSEUR P. HUGUENARD

Médecin du département d'Anesthésie-
Réanimation du Centre hospitalier
universitaire de Créteil.

avec nos remerciements
pour les conseils qu'il a bien voulu
nous donner pour l'élaboration de cette thèse.

AU DOCTEUR A. GAJDOS

Ancien Chef de laboratoire à la
Faculté de Médecine de Paris.

Directeur du laboratoire de
recherches biochimiques.

avec notre reconnaissance
pour les conseils qu'il nous a donnés
pour la réalisation de cette thèse

AU DOCTEUR J.P. PICARD

Anesthésiste-réanimateur
au centre hospitalier de
Chartres.

avec toute ma gratitude et ma reconnaissance
pour les précieux conseils qu'il m'a donnés
pour l'élaboration de cette thèse.

A tous les Médecins et les Internes
du centre hospitalier de Chartres.

DEFINITION

Les porphyries sont un groupe d'affections, réunies sous ce nom, caractérisées par la surproduction de "porphyrine", dont on distingue les différentes variétés par l'ensemble des manifestations cliniques, biochimiques, par le mode de transmission et les mécanismes physiopathologiques, caractéristiques de chacune d'elles.

Les manifestations cliniques sont de deux types : manifestations cutanées et manifestations dites aiguës groupées dans trois syndromes : abdominal, neurologique et psychique. Ces deux aspects habituellement séparés, peuvent être associés.

Les signes biochimiques sont variables et par la voie d'élimination des porphyrines, rénale ou intestinale, et par le métabolite éliminé en excès : uroporphyrine, coproporphyrine, protoporphyrine ou les précurseurs des pigments : acide delta-aminolévulinique et porphobilinogène.

Le lieu de formation en excès des porphrines est soit hépatique, soit la moelle osseuse, ce qui permet de distinguer les porphyries hépatiques et les porphyries érythropoïétiques. Cette distinction est en fait loin d'être absolue.

Enfin, le mode de transmission caractérise ces affections. Pour les porphyries primitives ou héréditaires, la transmission se fait selon les variétés de façon récessive ou dominante. Pour les porphyries acquises, l'accumulation ou l'excrétion augmentée des pigments porphyriques est secondaire à un état pathologique connu; cito en particulier, l'intoxication par le plomb, diverses affections hématologiques telles l'anémie de Biermer, la thalassémie, l'anémie sidéroachrestique héréditaire, l'anémie sidéroblastique idéopathique acquise.

CLASSIFICATION

C'est au cours de la conférence internationale de Capetown en 1963 sur les porphyries que la classification de Gajdos obtient l'adhésion de tous. C'est cette classification que nous reprendrons, modifiée par Gajdos depuis 1963 pour y faire rentrer de nouvelles variétés jusque là inconnues.

A - Porphyries érythropoïétiques

a) porphyrie érythropoïétique ou maladie de Günther

b) protoporphyrie érythropoïétique

c) coproporphyrie érythropoïétique

B - Porphyries hépatiques

a) porphyrie aiguë intermittente

b) porphyries cutanées

c) porphyrie variegata ou mixte

d) coproporphyries héréditaires

FREQUENCE

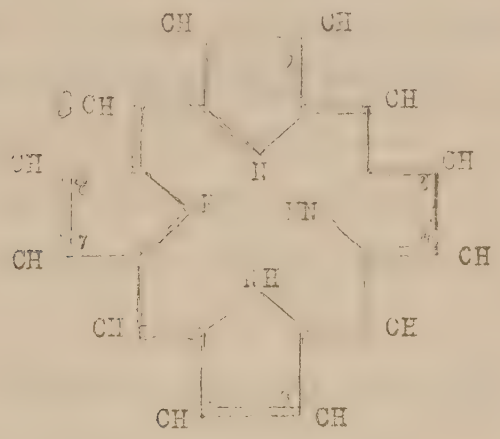
Les porphyries ne sont pas exceptionnelles. Dans la plupart des pays, la fréquence des cas cliniques manifestes est de l'ordre de 1 à 2 pour 100 000 habitants. Cependant, les porteurs de tare sains mais à la merci de présenter un tableau clinique plus ou moins grave sont évidemment beaucoup plus nombreux.

En France en 1969, 250 cas ont été diagnostiqués. La répartition des diverses variétés varie selon les statistiques et les pays. En France, selon la statistique de Gajdos, portant sur 124 cas, la répartition était la suivante :

- porphyrie aiguë intermittente	77 cas	(62,1 %)
- porphyrie cutanée	39 cas	(31,5 %)
- porphyrie variegata	2 cas	(1,6 %)
- coproporphyrie héréditaire	1 cas	(0,8 %)
- protoporphyrie érythropoïétique	4 cas	(3,2 %)
- maladie de Günther ou porphyrie érythropoïétique	1 cas	(0,8 %)

LES DIFFERENTES PORPHYRINES ET LEUR ROLE METABOLIQUE

Les porphyrines constituent une vaste famille dont les différents éléments ont comme caractère commun d'être des pigments et de présenter une fluorescence rouge en lumière de Wood; ce sont des dérivés tétra pyrrolique cyclique ayant comme unité la formule de la porphine.



Les différentes porphyrines sont classées sur les variétés des chaînes latérales fixées sur les carbones libres des noyaux pyrroliques ($C_1 - C_2 - C_3 - C_4 - C_5 - C_6 - C_7 - C_8$)

- porphyrines ayant deux variétés de chaînes latérales :

  . Les étioporphyrines, les plus simples avec quatre groupements méthyles et quatre groupements éthyles. Il existe théoriquement quatre isomères I, II, III, IV, ayant tous été synthétisés.

  . Les uroporphyrines avec quatre groupements acétiques et quatre groupements propanoïques dont il existe également quatre isomères I, II, III, IV, dont on a pu réaliser la synthèse.

  . Les coproporphyrines avec quatre groupements propanoïques et quatre groupements méthyles, dont il existe théoriquement quatre isomères I, II, III, IV.

  De toutes ces porphyrines, seuls les isomères I et III sont des pigments naturels; chez l'homme, ils existent normalement dans les urines, dans les matières fécales, la bile, le foie, la moelle osseuse et le cerveau.

- porphyrines ayant trois variétés de chaînes latérales :

  . Les protoporphyrines ayant deux groupements vinyles, deux groupements propanoïques et quatre groupements méthyles. Il pourrait exister quinze isomères mais en fait l'on n'en retrouve qu'un seul dans la nature dont la position des groupements méthyles sont les mêmes que ceux de l'étioporphyrine III. Chez l'homme, l'on retrouve ce pigment dans la bile, les matières fécales, les globules rouges, le foie, la rate et la moelle osseuse.

- La mésoporphyrine avec quatre groupements méthyles, deux groupements éthyles et deux groupements propanoïque.

- la deutéroporphyrine avec quatre groupements méthyles, deux groupements propanoïques et deux groupements hydrogènes.

Ces deux dernières porphyrines ont les mêmes isomères que la protoporphyrine, on les trouve dans la bile, les matières fécales, en très faibles quantités.

- Hématoporphyrine appartenant également à ce groupe avec quatre groupements méthyles, deux groupements déhydroxyéthyles, deux groupements propanoïques.

Actuellement, il semble que l'hématoporphyrine soit un composé intermédiaire dans la synthèse de la protoporphyrine.

ROLE METABOLIQUE

"Depuis que le monde est créé les porphyrines existent".

Les porphyrines sont des chromoprotéides, c'est-à-dire, des protéides colorés dont le groupement prosthétique renferme généralement un élément métallique.

Les chromoprotéides porphyriniques sont de deux types : les pigments "respiratoires" et les pigments "non respiratoires" :

- les pigments "respiratoires" sont des corps aptes à former avec l'oxygène des combinaisons labiles, qui par leur présence dans les cellules et les humeurs rendent la "vie" possible.

Les principaux pigments "respiratoires" sont :

. les hémoglobines sanguines ou musculaires (myoglobines), qui sont des pigments ferrugineux des vertébrés et de nombreux invertébrés;

. les cytochromes qui sont des pigments cellulaires ferrugineux intervenant comme transporteurs dans les phénomènes d'oxydation cellulaires;

. les enzymes héminiques de deux types; les catalases, enzymes ferriporphyriniques, catalysant la réaction $2H_2O_2 \longrightarrow 2H_2O + O_2$; les peroxydases qui sont également des enzymes ferriporphyriniques, catalysant la réaction $AH_2 + H_2O_2 \longrightarrow A + 2H_2O$;

. les cruorines, pigments ferrugineux des invertébrés.

- les pigments "non respiratoires" du type chromoprotéides porphyriniques sont au nombre de trois :

. chloroplastines, dont le groupement prosthétique est constitué par des chlorophylles;

. phycocyanines et phycoérythrines, pigments des algues bleus et rouges.

Au total, l'on voit que chez l'homme les porphyrines interviennent dans les mécanismes d'oxydation.

BIOCHIMIE DES PORPHYRINES

Les porphyrines que l'on retrouve dans l'organisme humain, soit à l'état libre, soit sous forme d'hème ou d'hémoprotéines, ont une origine endogène. Les porphyrines sont synthétisées dans les cellules en plusieurs étapes.

1er étape : intra-mitochondriale

Activé par le coenzyme A, l'acide succinique, constituant du cycle tricarboxylique de Krebs ou ses précurseurs, donne en combinaison équimoléculaire avec l'aminoacide glycocolle, activé par le phosphate de pyridoxal, l'acide delta-aminolévulinique. Cette réaction est catalysée par l'acide delta-aminolévulinique synthétase et nécessite la présence des constituants du cycle tricarboxylique de Krebs, le système de transfert des électrons à l'oxygène, la phosphorylation oxydative. Cette réaction endergonique a son apport d'énergie assuré par l'ATP.

De cette première étape, plusieurs remarques reposant sur l'expérimentation de nombreux chercheurs sont à faire :

- L'AAL synthétase est l'enzyme limitative de la synthèse des porphyrines. Ses mécanismes d'action régulateur sont rapportés à quatre :

. inhibition en retour de l'AAL synthétase (feed-back inhibition).

. inhibition par répression : d'après les expériences de GRANICK, il s'agit d'un type de régulation globale de la synthèse des enzymes et des protéines, génétiquement déterminée :

la formation de l'AAL synthétase est normalement inhibée par un répresseur chromosomique spécifique. Un répresseur est la combinaison d'un aporépresseur qui est une protéine et d'un corépresseur. L'accumulation des porphyrines secondaire à la formation excessive d'AAL synthétase, sous l'effet de certains toxiques, s'explique par le fait que ces toxiques occupent par compétition sur l'aporécepteur la place de l'hème, corépresseur, rendant celui-ci inactif. Il en est ainsi pour l'acide diallylbarbiturique et pour certains métabolites d'hormones stéroïdes.

. inhibition de la succinyl-coenzyme A synthétase :

Il s'agit en fait d'un mécanisme régulateur intervenant avant la formation de l'acide delta-aminolévulinique. Le mécanisme en est donné par Labbé lui-même, "les agents porphyriniques inhibent l'oxydation terminale s'opérant par l'intermédiaire de la chaîne respiratoire. Cette inhibition entraîne la baisse du taux de l'ATP et l'accumulation du NADH. Ce dernier phénomène conduirait à la réduction accélérée de fumarate en succinate par la fumarate réductase au niveau des mitochondries des cellules hépatiques. L'excès de l'acide succinique déclancherait la néoformation de la succinyl coenzyme A synthétase,

enzyme adaptive. La concentration intracellulaire élevée de l'acide succinique - coenzyme A stimulerait directement la biosynthèse des porphyrines".

- Régulation de la biosynthèse des porphyrines par l'ATP (expérimentation faite laboratoire Gajdos).

  Ce mécanisme de régulation intervient également aux étapes précédant la formation de l'acide delta-aminolévulinique et aurait principalement un rôle inhibiteur. L'auteur conclut : "la concentration intracellulaire normale de l'ATP est accompagnée d'une cinétique physiologique de la biosynthèse des porphyrines et la diminution de la teneur des cellules en ce nucléotide, sous l'effet des agents porphyrinogènes est suivie d'une formation exagérée des porphyrines". Le mécanisme biochimique exacte de la régulation des porphyrines par ATP n'est pas connu.

2ème étape : extramitochondriale

Condensation de deux molécules d'acide delta-aminolévulinique donnant le porphobilinogène ; cette réaction est catalysée par une enzyme, l'acide delta-aminolévulinique deshydratase. L'acide delta-aminolévulinique deshydratase est inhibé par les substances fournissant un groupement SH, par le plomb, par certains chélateurs EDTA - BAL.

3ème étape : extramitochondriale

Quatre molécules de porphobilinogène se cyclent, donnant naissance dans les milieux biologiques à deux isomères, l'uroporphyrinogène I et III, respectivement catalysés par l'uroporphyrinogène synthétase et l'uroporphyrinogène cosynthétase.

4ème étape : extramitochondriale

Les deux isomères I et III de l'uroporphyrinogène sont transformés par décarboxylation en coproporphyrinogènes. La réaction est catalysée par l'uroporphyrinogène décarboxylase.

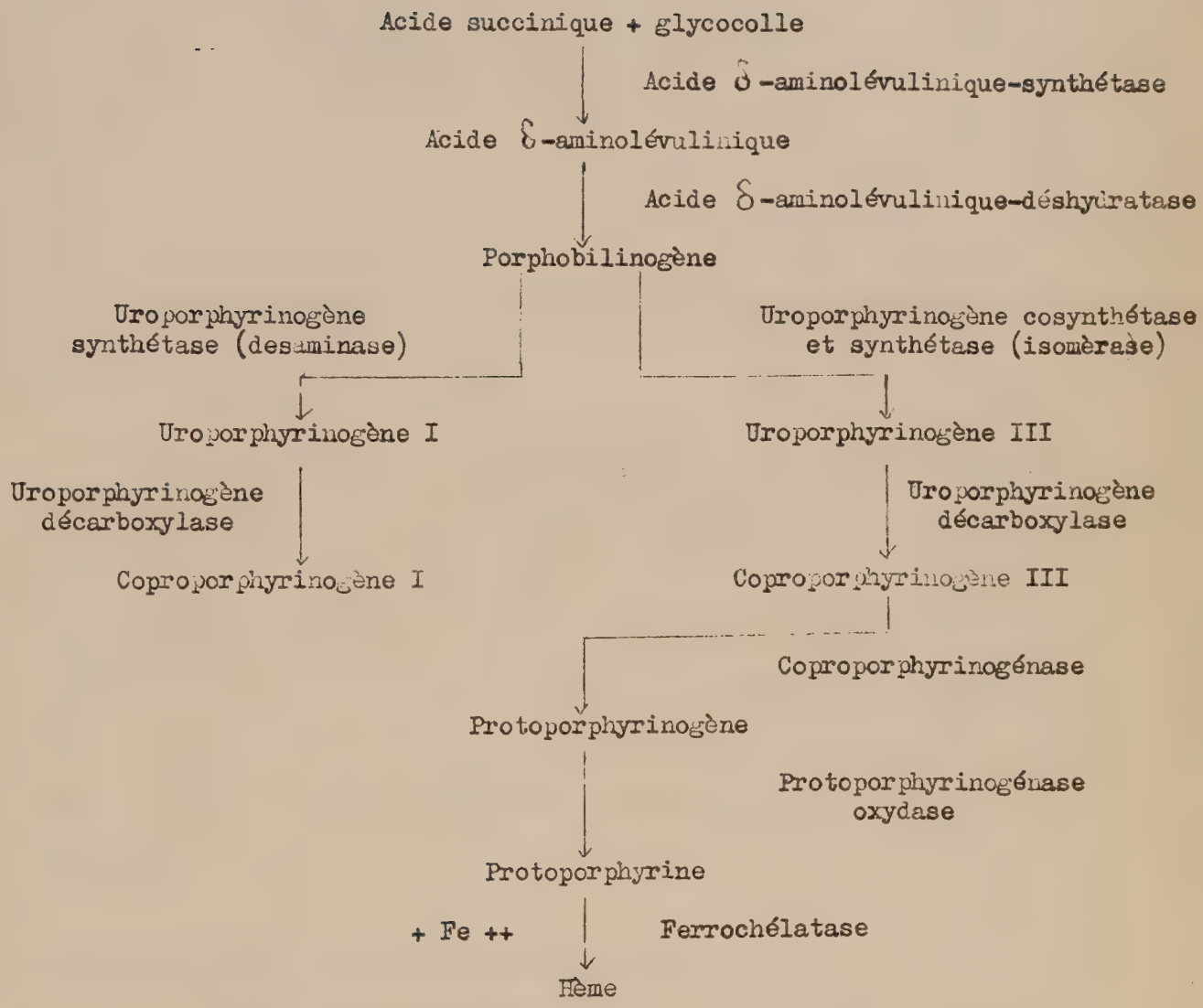
5ème et 6ème étapes : intramitochondriale

Le coproporphyrinogène III est transformé en protoporphyrinogène et en protoporphyrine en présence de coproporphyrinogènase par oxydation et décarboxylation.

L'hème est formé par incorporation d'un atome de fer bivalent dans la molécule de protoporphyrine. Cette réaction a pour enzyme une ferrochélatase. Elle présente une importance particulière, étant réalisée dans chaque cellule vivante en aérobie, puisque les hémoprotéines font partie de la chaîne respiratoire.

Valeurs normales du taux des porphyrines

	Acide δ-amino-lévulinique	Porpho-bilinogène	Copro-porphyrine	Proto-porphyrine
Urines (en mg par 24 h)	1 à 2	0 à 2	0,050 à 0,200	Néant
Matières fécales (en mg/g de fèces desséchées)			0,005 à 0,012	0,006 à 0,041
Plasma sanguin (en mg/100 ml)	0,020	Néant	Néant	Néant
Globules rouges (en mg/100 ml)	Néant	Néant	0,005 à 0,010	0,030 à 0,050


Acide succinique + glycocolle
Acide δ-aminolévulinique-synthétase
Acide δ-aminolévulinique
Acide δ-aminolévulinique-déshydratase
Porphobilinogène
Uroporphyrinogène synthétase (desaminase)
Uroporphyrinogène cosynthétase et synthétase (isomèrase)
Uroporphyrinogène I
Uroporphyrinogène III
Uroporphyrinogène décarboxylase
Uroporphyrinogène décarboxylase
Coproporphyrinogène I
Coproporphyrinogène III
Coproporphyrinogénase
Protoporphyrinogène
Protoporphyrinogénase oxydase
Protoporphyrine
+ Fe ++
Ferrochélatase
Hème

PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

TABLEAU CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

La porphyrie aiguë intermittente est la plus fréquente des variétés de porphyrie.

La maladie est héréditaire, transmise selon le mode dominant, le gène est porté par les autosomes. Elle frappe plus souvent les femmes que les hommes dans le rapport de 3 : 2. Les manifestations cliniques sont relativement tardives. Dans la statistique de Waldenström publiée en 1957 portant sur 219 cas, il y a 60 % de femmes, 40 % d'hommes. Le début clinique est observé avec le plus de fréquence entre 20 et 30 ans; les manifestations cliniques semblent exceptionnelles à l'âge de l'enfance.

Facteurs de déclenchement de la crise aiguë

La porphyrie aiguë intermittente a pour caractère majeur de rester à l'état latent et donc bénin tant qu'un facteur déclenchant n'intervient pas pour provoquer un accès aigu. Les plus importants sont les médicaments, donnant ainsi aux médecins et aux pharmaciens le triste privilège d'être responsables de déclencher un accès aigu chez les porteurs de la tare.

Les plus dangereux sont incontestablement les barbituriques, car ils sont souvent responsables d'épisode aigu gravissime. De nombreux autres médicaments ont encore été incriminés et leur liste s'allonge de jour en jour. Parmi eux : les sulfamides, les diurétiques mercuriels, les somnifères, les sédatifs, la morphine, la quinine, les antipaludiens de synthèse, la cocaïne, la phenylbutazone, le pyramidon, la griséofulvine, les hormones sexuelles femelles. Il convient de souligner ici que la susceptibilité des sujets porteurs de la tare est très variable vis-à-vis des agents déclenchants. C'est ainsi que l'absorption d'une de ces drogues ne déclenche pas à tout coup un accès aigu.

Parmi les autres facteurs déclenchants, citons, la grossesse, les intoxications à l'alcool et au plomb, les infections, les traumatismes psychiques, qui sont en fait discutés. Enfin, dans quelques cas il n'est pas retrouvé de facteur déclenchant.

Signes cliniques de l'accès aigu

La symptomatologie clinique de la porphyrie aiguë intermittente est dominée par trois syndromes : abdominal, neurologique, psychique, pouvant exister isolément ou s'associer.

1°) Le syndrome abdominal

Les manifestations cliniques abdominales sont souvent annoncées par des symptômes prémonitoires de caractère psychique ou neurologique : dépression, anxiété, insomnie, asthénie, myalgies, perte de connaissance.

Une fois constitué, le syndrome réunit trois signes cardinaux : les douleurs abdominales pouvant prendre toutes les formes, tant par leur localisation que par leur intensité, les vomissements et les troubles du transit, constipation ou diarrhée.

Il est fréquent que l'on soit conduit à envisager une intervention chirurgicale devant ce syndrome douloureux abdominal, méconnaissant la porphyrie et risquant ainsi d'utiliser pour l'anesthésie des drogues susceptibles d'exacerber l'accès.

La durée de la crise abdominal est variable, elle peut soit rester un accident unique, soit se répéter à intervalle variable, soit être 'le tremplin' vers le syndrome neurologique.

2°) Le syndrome neurologique

Il peut être révélateur d'une porphyrie aiguë intermittente. Ce sera essentiellement un syndrome paralytique des membres, extensif en quelques jours. Paresthésies et crampes annoncent souvent les paralysies, mais il est des formes brutales avec d'emblée une quadriplégie ou un syndrome bulbaire. L'atteinte motrice, qui constitue l'essentiel du tableau neurologique, est une paralysie flasque avec abolition des réflexes ostéotendineux, s'accompagnant rapidement d'amyotrophie.

Ces paralysies sont caractéristiques par leur topographie, touchant les extenseurs des pieds et des mains avec prédilection et par leur caractère évolutif : leur extension est progressive, variable et capricieuse, aboutissant le plus souvent à un tableau de quadriplégie avec atteinte des muscles abdominaux, des muscles respiratoires, des différentes paires craniennes, puis au pire, des centres bulbaires

neuro-végétatifs. La paralysie des nerfs craniens est responsable d'atteinte faciale, de troubles de la vue et de la déglutition. Il n'y a pas, ou exceptionnellement, de troubles de la sensibilité objective; par contre, les troubles subjectifs ne sont pas rares, se traduisant par des douleurs, des crampes, des fourmillements.

Le tableau neurologique peut prendre des aspects les plus variés et d'autant plus trompeurs, formes convulsives épiléptiformes, formes méningées, formes associées à des tremblements, formes réalisant un tableau clinique d'encéphalites aiguës, ou prenant l'aspect d'un syndrome cérébelleux.

L'évolution du syndrome neurologique est aussi caractéristique de l'affection. L'imprévue reste la règle, la mort pouvant survenir à tout moment de l'évolution. Mais fait fondamental, lorsque le syndrome neurologique est réversible, il y a guérison sans séquelle.

3°) Le syndrome psychique

Les troubles psychiques sont fréquents au cours de la porphyrie aiguë intermittente. "Bien souvent il est fruste, limité à des troubles du caractère, une irritabilité, de l'anxiété, des manifestations névropathiques : pleurs, crises de dyspnée, de tachycardie", l'ensemble pouvant réaliser un syndrome pithiatique.

Des accidents aigus peuvent prendre plusieurs aspects : psychose de délire, apathie et dépression nerveuse, comportement paranoïde, syndrome de Korsakoff, schizophrénie.

Ce qui caractérise ce syndrome psychique est : sa fréquence dans sa forme mineure en association ou précédent le syndrome abdominal et neurologique, sa réversibilité et la grande variabilité des manifestations chez le même su et.

4°) Il faut citer l'aspect évocateur des urines ; leur couleur rouge porto. Les urines parfois claires à l'émission vont foncer à la lumière.

5°) Les syndromes biologiques

Si le diagnostic d'une porphyrie aiguë intermittente est évoqué devant ces symptômes, il ne peut être affirmé que par le dosage dans les urines : du porphobilinogène et de l'uroporphyrine qui seront en général en quantité élevée, et du taux de la coproporphyrine et de l'acide delta aminolévulinique qui seront légèrement augmentés. Les autres examens de laboratoire ne décèlent que des anomalies inconstantes au cours de la porphyrie aiguë intermittente:

- syndrome de Schwartz-Bartter : hyponatrémie, hypochlorémie, hypoosmolarité plasmatique avec hypernatriurie et hyperosmolarité urinaire ;
- hyperazotémie ;
- hypocholesthérolémie ;
- albuminurie ;
- hyperleucocytose modérée ;
- enfin, discret syndrome de cholostase.

6°) Le syndrome radiologique

Il est extrêmement pauvre. Otte R.C. décrit à propos d'une observation les modifications gastriques au décours de l'évolution d'une porphyrie aiguë intermittente. Il constate sur deux séries de clichés prises à onze jours d'intervalle que "le calibre de l'estomac a diminué, sa paroi est rigide, ne se laissant pas comprimer. Il n'y a pas de péristaltisme. Son évacuation se fait rapidement, les plis muqueux apparaissent flous et agrandis". Une troisième série de clichés au 18ème jour, prise à la fin de l'accès, constate une régression complète avec un péristaltisme normal. Une biopsie de la muqueuse gastrique ayant été pratiquée, l'auteur constate "l'étroitesse, la rigidité et l'aspect des plis sont dûs à un oedème diffus de la sous-muqueuse.

7°) Autres examens peuvent être faits mais les résultats restent très variables : électroencéphalogramme, caryotype.

Evolution et pronostic

L'évolution de l'accès aigu d'une porphyrie aiguë intermittente est dominée par l'apparition d'une atteinte respiratoire et bulbaire.

L'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë n'est certes pas aussi dramatique qu'autrefois, la respiration assistée permettant de sauver un certain nombre de malades atteints de paralysie respiratoire.

Le pronostic des formes abdominales est excellent, de même que les formes neurologiques ou psychiques, à condition que le malade ne reçoive pas de médicaments nocifs.

Le pronostic est grave dans les formes avec atteinte respiratoire avec le risque d'extension bulbaire. Le malade est à la merci d'un

collapsus, d'infections, auxquelles il est particulièrement sensible et exposé, de troubles hydro-électrolytiques, de dénutrition rapide. Cependant, quand la régression survient dans une forme paralytique majeure, elle est lente mais généralement complète et sans séquelles. L'avenir reste dominé par la possibilité de rechute.

Porphyrie latente et phases de rémission

La porphyrie latente et sa bénignité si elle est reconnue, impose le dépistage systématique des porteurs de la tare dans la famille où un cas de porphyrie aiguë intermittente est découvert.

Cette recherche se fait par le dosage urinaire d'excrétion d'acide delta-aminolévulinique et porphobilinogène, modérément élevé, sans augmentation de l'uroporphyrine.

La porphyrie aiguë intermittente peut rester latente toute une vie ou se manifester que par un syndrome abdominal, psychique, neurologique mineur, à condition bien sûr que l'ingestion d'un médicament nocif ne soit responsable du grand tableau aigu. Il est donc important de réaliser l'enquête familiale.

En phase de rémission de l'accès aigu, la porphyrie aiguë intermittente est à l'état latent.

o

o o

Nous ne parlerons du traitement que pour dire qu'il est essentiellement préventif ; les essais thérapeutiques à viser curatifs au cours d'un accès aigu de porphyrie aiguë intermittente, ont été basés sur l'action métabolique des produits employés sur la synthèse des porphyrines. Cr, Gajdos souligne que les porphyrines sont sans action pharmacodynamique sur le tube digestif, le système vasculaire et le tissu nerveux. C'est ainsi que l'on a proposé diverses thérapeutiques : chélateur (BAL - EDTA), vitamines (amine nicotinique, Vit B_6 ...), ACTH, ALP. Il apparaît en particulier avec l'ALP proposé par Gajdos et Bariety en 1961, que l'on ait observé dans un certains nombre de cas des résultats satisfaisants, mais les auteurs reconnaissent que ce traitement a été inopérant lors d'un syndrome neurologique sévère.

OBSERVATIONS PERSONNELLES A PROPOS D'UN CAS DE

PORPHYRIE AIGUË INTERMITTENTE

Notre étude portera sur la description d'un accès aigu secondaire à l'ingestion de barbiturique, révélateur chez une femme de 23 ans d'une porphyrie aiguë intermittente. Nous nous attacherons à développer les nombreuses complications qui ont émaillé l'évolution clinique sur quatre semaines, ainsi que les problèmes d'anesthésiologie posés par cette maladie.

Le 24 novembre 1970, nous recevons Madame B... Chantal pour une quadriplégie flasque progressivement extensive sur 48 heures, associée à des troubles psychiques réalisant un syndrome dépressif, et une petite insuffisance ventilatoire par paralysie des muscles intercostaux.

Dans les antécédents lointains, l'on ne retrouve aucun syndrome psychique, aucun syndrome douloureux abdominal, aucune notion d'urines foncées, aucune intervention chirurgicale. Dans les antécédents récents, cette femme avait accouché 3 mois auparavant d'une petite fille, sans problème, tant pendant la gestation que pendant l'accouchement.

Deux mois après son accouchement, Madame B... Chantal, sans que l'on ait la notion d'ingestion médicamenteuse, présente des troubles du comportement, marqués par une angoisse, une anxiété, la peur de la solitude, associés à un syndrome douloureux abdominal pour

lequel est soulevé le diagnostic de cholécystite, d'autant que la malade présentait des urines foncées. Le 12 novembre 1970, Madame B.. Chantal est adressée au C.H. de Chartres devant l'exacerbation du syndrome douloureux.

Cette malade sera hospitalisée dans le service de médecine 11 jours. Pendant cette période, l'on constate l'existence d'une douleur violente de l'hypochondre droit, sans fièvre, sans vomissements, ainsi que l'existence de troubles psychiques : la malade ne supportant pas de rester seule, allant dans le lit des autres malades. Il est prévu de faire une cholécystographie. Trois points sont à noter :

1° Bilirubinémie : 40 mg/litre
présence de sel et de pigments dans les urines

2° Amylasémie 400 u Somogyi
Amylasurie 700 u Somogyi

3° L'administration de suppositoires de Numbutal 120 chaque soir pendant une semaine. En outre, une thérapeutique comportant des antispasmodiques, des antibiotiques, des sédatifs : Valium, Largactil et des antalgiques, Dolosal.

L'évolution est marquée pendant le séjour en médecine par l'apparition au 6e jour d'hospitalisation d'une diarrhée, au 9e jour d'une diminution de la force musculaire des membres inférieurs, au 10e jour d'une extension aux membres supérieurs, au 11e jour d'une quadriplégie flasque avec atteinte des muscles intercostaux.

Devant ce tableau, le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente est évoqué. L'apparition de la petite déficience ventilatoire

fait transférer la malade au service de réanimation.

A l'entrée dans notre service, le 24 novembre 1970, l'examen met en évidence, sur le plan neurologique :

- une quadriplégie flasque avec abolition des réflexes ostéotendineux et amyotrophie, paralysie des intercostaux, diminution de la mobilité diaphragmatique. Il n'existe pas de paralysie faciale et persistent quelques petits mouvements volontaires des doigts et des orteils.

- des troubles de la sensibilité tactile, difficilement affirmables du fait de l'état d'appréhension de la malade.

- une conscience normale, mais la malade présente quelques troubles psychiques de type dépressif.

- sur le plan cardiovasculaire : tension à 11/6, pas de tachycardie, ECG normal.

- sur le plan digestif : ballonnement abdominal indolore et diarrhée.

- sur le plan respiratoire, la respiration est superficielle, mais il n'existe pas de signe d'hypoxie ou d'hypercapnie, le pH est à 7,43, la p_aO_2 95 mmHg et p_aCO_2 35 mmHg, saturation en oxygène 97 pour cent. Le cliché pulmonaire est normal.

- sur le plan rénal : les urines sont foncées, couleur rouge porto, la diurèse est de 1 500 cc par 24 heures, l'urée sanguine est à 1,50 g/l pour une urée urinaire à 11 g/litre.

- il n'existe pas de troubles hydro-électrolytiques, les protides sont à 69 g/litre, la numération formule sanguine montre l'absence d'anémie et une hyperleucocytose à 15 000 avec polynucléose.

Le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente est confirmé pas les résultats de l'examen d'urine :

acide delta-aminolévulinique	: 10	mg/l
porphobilinogène	: 59	mg/l
uroporphyrine	: 0,253	mg/l
coproporphyrine	: 1,260	mg/l

Deux jours passent sans aggravation du tableau respiratoire et neurologique, la malade ayant une diarrhée importante sera perfusée en solution hypertonique de glucose à 15 % avec apport électrolytique nécessaire pour maintenir un équilibre satisfaisant.

Le 26 novembre, la détresse respiratoire se majore, la malade présentant un état d'acidose respiratoire pH 7,29, avec une hypoxie et hypercapnie : hypertension à 25/15 avec tachycardie et des sueurs. L'intubation trachéale se justifie et la malade est mise sous respiration assistée. La tension baisse à 15/10 mais la tachycardie persiste à 130.

Une alimentation parentérale totale est décidée, associant 3 litres de glucosé hypertonique à 15 %, l'injection simultanée de 500 ml d'émulsion lipidique (intralipide) à 20 % et 500 ml de protéolysat de caséine (aminosol) à 10 %, des polyvitamines B_1 - B_6 - B_{12} et C. Les électrolytes seront administrés au prorata des besoins.

L'on pose un cathéter dans la veine sous-clavière permettant ainsi d'avoir un abord veineux constant.

Parallèlement les paralysies atteignent leur maximum aux membres supérieurs et inférieurs ; tous les muscles sont au stade 0. Il n'existe pas d'extension des paralysies à la face. La malade reste très consciente.

Le 29 novembre, l'on pratique une trachéotomie car, d'une part on envisage une ventilation à long terme et, d'autre part, la malade très consciente supporte assez mal la sonde d'intubation trachéale. La trachéotomie sera faite sous anesthésie générale au fluothane.

Trois autres faits restent à noter :

- la baisse de l'urée sanguine à 0,66 g/l avec une diurèse à 2 l par jour ;
- une anémie à 3 100 000, hématocrite à 26 pour cent ;
- la réapparition d'une diarrhée.

L'électroencéphalogramme montre un tracé mal structuré, mal réactif, trop lent, trop faiblement voûté, sans image en foyer.

Le 1er décembre, l'état général de la malade est aggravé.

- Sur le plan pulmonaire, apparition d'un vaste foyer de la base droite qui entraîne une hypoxie relative, p_aO_2 = 70 mmHg, saturation en oxygène = 90 % (la malade étant sous respiration assistée avec 5 litres oxygène minute pour une ventilation minute de 11 litres), avec acidose mixte pH 7,26, hypercapnie p_aCO_2 50 mmHg et bicarbonate à 22 mEq, une pyrexie à 38°8 et hyperleucocytose. Les germes retrouvés sont un pneumocoque et un protéus sensibles à la Gentamycine et au Céphalothin.

- Sur le plan cardiovasculaire, il persiste une tachycardie à 140 sans hypertension.
- Sur le plan rénal, l'urée se maintient à 0,55 g/l.
- Sur le plan neurologique, le tableau reste identique.
- Sur le plan abdominal, diarrhée très importante, pour laquelle on reste désarmé ; l'on tente l'Hordénol g/C avec quelques succès.
- L'on constate des sueurs abondantes.
- L'équilibre hydroélectrolytique est satisfaisant. L'anémie persiste à 2 500 000 et impose une transfusion.

Le 2 décembre, changement de sous clavière en raison d'un oedème du bras droit secondaire à la perfusion dans la sous clavière droite.

Le 3 décembre, nette régression du foyer pulmonaire de la base droite, normalisation des gaz du sang.

Le lendemain, deux nouveaux problèmes apparaissent :
- un ballonnement abdominal, des vomissements, nécessitant la pose d'une sonde gastrique, qui ramènera une moyenne de 2 000 cc de liquide gastrique par 24 heures ;
- une hypertension entre 17 et 20 de maxima et 10 et 12 de mimum, tandis que persistent les sueurs, la tachycardie, malgré la Cédilanide. La diarrhée a nettement diminuée.

Jusqu'au 10 décembre, l'état de la malade reste stationnaire posant seulement les problèmes d'un apport hydroélectrolytique suffisant en raison des pertes supplémentaires par l'aspiration digestive. Le 10 décembre est marqué par une certaine euphorie devant les signes de récupération très nets de la malade.Il y a une ébauche de fléxion

des doigts et des orteils; le bilan musculaire fait par le kinésithérapeute constate une réponse de tous les muscles qu'il chiffre entre la stade 1 et 2.

Par contre, il persiste hypertension, tachycardie et sueurs, tandis que l'aspiration digestive ramène toujours autant et que de nouveau l'urée sanguine monte à 1 g/litre.

On pratique un nouveau dosage urinaire des porphyrines, qui montre :

acide delta-aminolévulinique	: 10	mg/l
porphobilinogène	: 59	mg/l
uroporphyrine	: 0,253	mg/l
coproporphyrine	: 1,260	mg/l

Le 11 décembre, nouvelle aggravation de l'état général, marquée par l'apparition d'un collapsus cardio-vasculaire et d'un ballonnement abdominal survenant brutalement dans la matinée. Rapidement le diagnostic de perforation d'un viscère creux abdominal est porté devant l'existence d'un pneumopéritoine très important décollant foie, rate et estomac, visible en décubitus dorsal. La tension est maintenue à 10 de maxima par une transfusion. Il est alors décidé, après avis du chirurgien et du radiologue, de pratiquer une intervention sans plus attendre.

Anesthésie générale par Fluothane et 80 mg de Gallamine.

Compte-rendu opératoire du Docteur E. BERNIER

"Médiane sus-ombilicale. Dès l'ouverture du péritoine s'échappe une nappe de gaz inodore qui permet à la paroi flasque de s'affaisser et reprendre la place au contact des viscères. Le foie est normal. La vésicule est normale. Les intestins sont normaux, non tuméfiés, non dilatés, non spasmés, de couleur normale. Un liquide jaunâtre, inodore, peu abondant, stagne dans les gouttières latéro-abdominales, dans le pelvis et au bas du diaphragme. La zone de l'épiploon gastro-colique sur sa gauche est béante. A ce niveau, l'épiploon a perdu son aspect rose et brillant. Il est terne, grisâtre, mais non sphacélé. Les zones flaccides et fenêtrées ont perdu leur continuité. On agrandi l'une de ces ouvertures pour ouvrir l'arrière cavité des épiploons. Le pancréas est absolument normal, ni congestif, ni tuméfié, souple. La rate est devenue le double de la normale, mobile, lisse, sans adhérences. L'estomac est normal dans son ensemble, sauf au niveau de la face postérieure, en arrière de la grande courbure, à l'union des parties horizontales et verticales, où existe une zone déhiscente. Cette perforation est allongée selon l'axe de la courbure. Elle est haute de un centimètre environ et ouverte de un millimètre à peine. Les bords sont souples, sans différence de consistance avec le reste de l'estomac. Il ne s'agit pas d'un ulcère de Cruveilhier. Cette perforation est suturée par deux points séparés de catgut. L'épiploon gastro-colique est réséqué dans toute sa partie para-médiane gauche, zone où il a perdu sa vitalité. Une lame est laissée dans cette région. Toilette soigneuse du péritoine. Suture de la paroi en trois plans. Catgut chromé et fils de nylon totaux".

L'examen bactériologique du liquide péritonéal met en évidence un bacille de Friedlander.

Parallèlement, deux autres faits à noter :

- l'existence d'un foyer pulmonaire de sommet droit ; le prélèvement trachéal pour rechercher les germes met en évidence une flore polymorphe : diplocoques gram -, bacilles gram - et cocci gram -. L'antiobiogramme montre que ces germes sont résistants à tous les antibiotiques sauf la Colimycine.

- d'autre part, l'urée sanguine se maintient à 1 g/l tandis que l'examen cytobactériologique des urines est normal. La diurèse se maintient à 1 500 à 2 000 cc par 24 heures et l'urée urinaire est à 11 à 15 g/litre.

Dès la fin de l'intervention, la malade remonte dans le service, le réveil est immédiat, la tension est à 13/8.

Le lendemain, la malade semble avoir supporté sans trop de difficulté l'intervention ; il ne se pose pas de nouveau problème. Il y a une reprise du transit, l'équilibre acido-basique et hydroélectrolytique est satisfaisant, la numération formule sanguine montre une hyperleucocytose avec polynucléose à 25 400 ; la veille il y avait 34 500 leucocytes.

Le 13 décembre, la malade se remet à présenter des crises sudorales très intenses qui n'ont aucun rapport avec des troubles de la ventilation. Par contre, la tension est à 13/8, le pouls à 120 avec une pyrexie à 38°5. L'équilibre hydro-électrolytique est normal, l'urée sanguine est à 1,35 g/l avec une urée urinaire à 15 g/l

pour une diurèse de 1 150 cc, les protides totaux sont à 70 g, sérine 33, globuline 37. Le cliché pulmonaire est normal. L'on remarque, cependant, que les signes de récupération des paralysies que la malade présentait avant l'intervention ont totalement disparu.

L'état de la malade jusqu'au 17 décembre est stationnaire. L'on note, cependant, pendant ces quatre jours quelques petits signes inquiétants, en particulier, l'apparition d'une sialorrhée, tandisque persiste la tachycardie sans hypertension, les crises sudorales. D'autre part, la malade nous paraît moins présente. Sur le plan biologique, il y a une diminution régulière de l'hyperleucocytose passant de 25 000 à 15 400 avec toujours polynucléose à 86 %, une diminution sensible de l'urémie passant de 1,35 à 0,74 g/l; la pyrexie se maintient stable à 38°. La cicatrice abdominale est belle, le transit est normal, avec un abdomen non ballonné, le cliché pulmonaire montre des signes d'encombrement trachéo-bronchique.

Le 17 décembre, le tableau général est le suivant :

- quadriplégie complète flasque de type périphérique, avec atteinte des muscles intercostaux, diaphragme et abdominaux. De petites tentatives de ventilation spontanée montrent que la malade est incapable d'assurer sa ventilation;
- une amyotrophie modérée et un panicule adipeux conservé;
- des crises sudorales sans hypercapnie, une tachycardie à 135, une sialorrhée, une tension à 14/8;
- une conscience normale.

Sur le plan pulmonaire, le cliché pulmonaire ne montre pas d'image en foyer mais un encombrement trachéo-bronchique, les aspirations trachéales sont un peu plus fréquentes.

Sur le plan cardio-vasculaire, l'ECG montre une tachycardie sinusale, avec une cupule digitalique faisant d'ailleurs arrêter la Cédilanide.

Sur le plan rénal, diurèse 1 800 cc, urée sanguine 0,78 g/l, urée urinaire 15 g/l.

Sur le plan digestif

- transit fait de 1 selle par jour. L'examen coprologique montre à l'examen direct bacilles gram - et cocci gram +, en diphocoque, la culture ne pousse pas ;
- la cicatrisation est en très bonne voie.

Sur le plan hydroélectrolytique

IONOGRAMME SANGUIN

Chlore plasma.	94	mEq
Sodium	140	mEq
Potassium	4	mEq
Delta non cor.	301	mOs
Delta corrigé	291	mOs
Urée sanguine	0,78	g/l
Glycémie	0,98	g/l

IONOGRAMME URINAIRE

Chlorures	65	mEq
Urée	15	g/l
Sodium	51	mEq
Potassium	50	mEq
Albumine	0,31	g/l
Sucre	0	
Acétone	0	
Pig	0	

Sels bils +

Sang : 10 hématies

30 leucocytes

NUMERATION GLOBULAIRE

H.G. 10 G.R. 3650 000

G.B. 18 600

N. 88

E. 0

B. 0

L. 6

M. 6

Plaquettes : 144 000

GAZ DU SANG

pH 7,43

$P_a O_2$ 86 mmHg

$P_a CO_2$ 32 mmHg

HCO_3 total 21 mEq

B.E. - 2

Sat. O_2 97 %

PROTIDES TOTAUX 53,5 g/l

SERINE 25,5

GLOBULINE 28

RAPPORT S/G 0,91

HEMATOCRITE 33 %

Taux de prothrombine : 55 %

Temps de quick T : 15" M : 17,30"

Test de tolérance à l'héparine :					
	T	1'45	3'	6'	10'
	M	2'45	4'30	8'	14'30

Le 17 décembre dans la soirée, émission d'une selle noir goudron un peu liquide, faisant évoquer un melaena mais la tension n'a pas bougé, se maintenant à 14/8, le pouls restant accéléré. Il n'y a pas de récidive.

Le 18 décembre, subitement, à 11 heures du matin, collapsus cardio-vasculaire, le pouls est imprenable, la tension à 5 de maxima. Immédiatement, l'on pratique des transfusions iso groupe iso Rh faisant remonter la tension à 11 en un quart d'heure en association avec les vasopresseurs. Les perfusions sont maintenues à rythme lent.

A 14 heures, brutalement, nouveau collapsus, alors que tout semblait être rentré dans l'ordre. Cette fois-ci, malgré la rapidité de la thérapeutique entreprise, la malade décède en 15 minutes d'un collapsus irréversible.

Il n'y a d'autre explication à ce collapsus que l'extension bulbaire aux centres cardiomoteurs, l'hémorragie interne ayant été éliminée par la vérification anatomique.

Vérification anatomique a minima

A l'ouverture de l'abdomen, l'on constate :

- pas de liquide intra-péritonéal ;
- anses grêles et colon sont plats ;
- le foie est augmenté de volume, d'aspect stéatosique ;
- la rate est augmentée de volume ;
- estomac : la perforation reste bien suturée, l'arrière cavité des épiploons est libre ;
- le pancréas est d'aspect macroscopique normal.

L'exploration a dû être limitée à l'abdomen. L'examen histologique des prélèvements hépatique, splénique et pancréatique a été fait par J. Prat, et a révélé :

- au niveau du foie, un début de dégénérescence lipidique en plusieurs points, généralement dans les través proches des espaces portes ;
- au niveau du pancréas, un oedème des espaces interacineux ;
- au niveau de la rate, des zones hématiques infiltrées par des macrophages chargés d'hémosidérines, au niveau du parenchyme.

o

o o

Cette observation mérite plusieurs commentaires :

- La malade a présenté dans leur intégrité, chacun des symptômes de la porphyrie aiguë intermittente :

- syndrome abdominal, premier épisode responsable de l'hospitalisation, trompeur par ses aspects de colique hépatique ;
- syndrome psychique, concommitant du syndrome abdominal, ayant entraîné la prescription d'hypnotique barbiturique responsable de la gravité du tableau neurologique ;
- syndrome neurologique fait de paralysie distale, au début, puis extensive, évoluant vers une quadriplégie complète avec défaillance respiratoire et des troubles neuro-végétatifs en rapport avec une atteinte bulbaire ;
- syndrome biologique urinaire caractéristique de la porphyrie aiguë intermittente.

- Les complications qui ont émaillé l'évolution sont essentiellement au nombre de quatre :

- l'infection, redoutable chez ces malades, car ils y sont particulièrement sensibles et exposés. A deux reprises, il est apparu un foyer pulmonaire avec son cortège clinique, biologique et radiographique, qui ont cédé grâce à l'antibiothérapie adaptée au germe et à l'antibiogramme ;
- les troubles du transit, marqués essentiellement par une diarrhée abondante, source de pertes hydroélectrolytiques importantes ;
- la perforation gastrique dont l'étiologie peut être rapportée soit à la ventilation artificielle, soit à la maladie, soit à un état préexistant ; (nous développerons ce sujet dans un chapître à part)
- la tendance à l'hyperazotémie.

- Lintérêt de l'alimentation parentérale exclusive et les problèmes anesthésiques posées par la porphyrie aigue intermittente, sont développés ultérieurement.

- La brutalité du décès dû à l'extension bulbaire de la maladie.

ENQUETE FAMILIALE

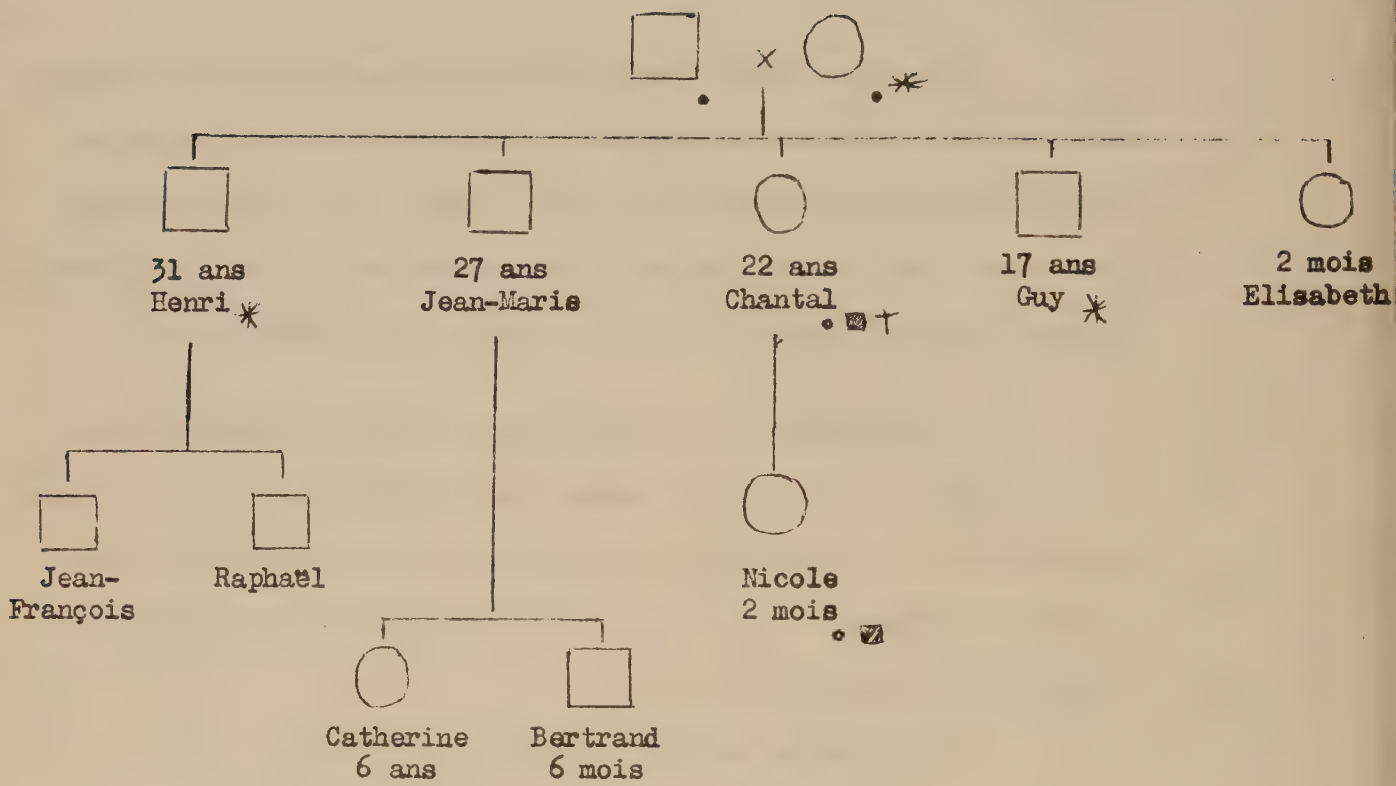
Nous nous sommes trouvés en face d'une famille de la région de Besançon, incapable de comprendre l'importance du dépistage des sujets atteints de porphyrie à l'état latent. Malgré les nombreuses démarches, avec l'appui des autorités médicales locales, nous avons dû nous résigner devant le respect de la liberté individuelle.

Nous avons tout de même réussi à faire un examen d'urine chez le père et la mère de la malade qui s'est révélé négatif et chez le bébé de la malade, âgé de trois mois, qui a mis en évidence une porphyrie latente, ce qui est, habituellement, exceptionnellement retrouvé chez les enfants :

- acide delta-aminolévulinique	2,4	mg/l
- porphobilinogène	2,52	mg/l
- uroporphyrine	0	
- coproporphyrine	0,075	mg/l

L'analyse de ces résultats montre une augmentation de l'excrétion de l'acide delta-aminolévulinique, du porphobilinogène et de coproporphyrine.

L'étude de cette famille nous a révélé que l'une des soeurs de la malade était décédée à l'âge de deux mois, d'un syndrome étiqueté poliomyélite.



Légende

✳ sujet ayant subi intervention chirurgicale sous anesthésie générale

• examen fait

† décédé
- Chantal - au cours d'une crise aiguë de porphyrie
- Elisabeth - au cours d'un syndrome étiqueté en 1942 poliomyélite

porphyrie aiguë intermittente étiquetée

PERFORATION GASTRIQUE

Le problème posé par la perforation gastrique qui a compliqué l'evolution de la porphyrie aiguë intermittente en cours de la réanimation avec ventilation artificielle chez cette malade, présente plusieurs aspects intéressants que nous allons développer.

L'urgence chirurgicale : il est fréquent que la simulation d'un syndrome abdominal aigu se présente au cours d'une porphyrie aiguë intermittente, l'acte chirurgical étant contre-indiqué, il est beaucoup plus rare que la coexistence d'une autre affection demande une laparotomie. En 1959, Golberg note six laparotomies non nécessaires sur 50 cas de porphyrie. Deux cas d'urgence chirurgical au cours d'une porphyrie aiguë intermittente sont rapportés : l'un par Watson en 1957 au sujet d'un volvulus et gangrène du caecum, l'autre par Heggarty en 1968 que nous allons rapporter car cette observation présente une certaine analogie avec celle que nous avons décrite.

La littérature ne rapporte qu'une seule observation de perforation intestinale au cours d'une porphyrie aiguë intermittente. Heggarty rapporte le cas "d'un sujet de 43 ans, présentant un syndrome douloureux bâtard attribué à une constipation traitée alors par l'association butobarbital-codéine. En quelques jours apparaît un syndrome psychique et neurologique de type quadriplégie flasque sans atteinte de la ventilation et de la déglutition. Il est alors porté le diagnostic

de porphyrie aiguë intermittente confirmé par l'examen d'urine. Quelques mois après cet épisode, le syndrome neurologique ayant partiellement régressé, ce sujet présente brutalement un état de choc avec syndrome douloureux abdominal et nausée. Ce sujet venait de recevoir pendant 4 jours du Sulphonamide. L'examen d'urine montre la présence de porphobilinogène. L'abdomen sans préparation montre un important croissant clair sous diaphragmatique droit. La laparotomie révèle : une péritonite généralisée ayant pour origine une perforation massive du colon sigmoïde affectant presque les deux tiers de la circonférence ; la totalité du colon était distendue par des matières ; la paroi intestinale et le péritoine pariétal apparaissaient mal sains et décolorés. L'état général de ce malade était extrêment médiocre et le malade décéda quelques jours après la laparotomie". L'auteur conclut en disant que "en absence d'autre explication physiopathologique, le diagnostic porté est celui d'ulcération stércorale avec perforation secondaire à la constipation chronique si fréquente au cours d'une porphyrie aiguë intermittente".

Dans l'observation que nous rapportons, il s'agit d'une perforation gastrique probablement en deux temps. Dans un premier temps au 22e jour de l'accès aigu de porphyrie, une semaine après le début de la ventilation artificielle, il est apparu un ballonnement abdominal avec des vomissements, nécessitant la pose d'une aspiration gastrique ; dans un deuxième temps, huit jours après, alors que l'on avait noté l'apparition d'une hyperleucocyte à 25 000 avec polynucléose depuis cette date, brutalement la malade a présenté un collapsus rapidement attribué à la perforation gastrique devant un important pneumopéritoine visible sur le cliché d'abdomen sans préparation, en position couchée, décollant le foie, l'estomac et la rate.

Les caractères de la perforation sont à noter : "perforation gastrique de la face postérieure, allongée selon l'axe de la courbure, haute de un centimètre environ et ouverte de un millimètre à peine. Les bords sont souples, sans différence de consistance avec le reste de l'estomac". De même le caractère de la région adjacente est remarquable comme dans l'observation de Heggarty : "épiploon terne, grisâtre ..... ayant perdu sa vitalité".

L'origine de cette perforation gastrique est incertaine. Peut-on l'attribuer à la ventilation artificielle ? il semble que l'ulcère gastrique survenant au cours d'une ventilation artificielle, ne soit pas en rapport direct avec la ventilation, mais son mécanisme physiopathologique est d'origine neuro-végétative, liée au terrain (insuffisance respiratoire, syndrome neurologique). Peut-on l'attribuer à la porphyrie aiguë intermittente ? les troubles du transit, si fréquents au cours de cette maladie, sont l'objet de stase et d'hypotonie gastro-intestinale, mais aucune explication physiopathologique ne peut mettre directement en cause la porphyrie de perforation gastrique. Cependant, il reste vraisemblable, étant donné les caractères anatomiques de la perforation, que stase et dilatation gastrique soient responsables de la perforation gastrique observée.

Il est également certain qu'il ne s'agissait pas d'un ulcère ancien, vu l'aspect macroscopique de la perforation.

Enfin, il est à remarquer que l'acte opératoire sur un malade au cours d'un accès aigu de porphyrie aiguë intermittente fait peser un lourd pronostic, étant donné la fragilité de ces malades aux agressions, mais quand le pronostic vital est immédiatement en jeu, l'on ne doit pas se priver de la seule chance offerte par l'intervention chirurgicale.

ALIMENTATION PARENTERALE

Nous avons institué dès les premiers jours chez cette malade, atteinte d'une porphyrie aiguë intermittente avec défaillance respiratoire nécessitant une ventilation artificielle, une alimentation parentérale exclusive pour plusieurs raisons :

- l'existence d'une diarrhée importante ;
- la possibilité d'un apport calorique important et régulier ;
- la facilité du bilan quotidien, permettant d'adapter les apports aux besoins ;
- le confort relatif de la malade, étant donné l'absence d'altération de la conscience, permettant ainsi d'éviter une sonde gastrique.

Réalisation pratique

Pour Trémolières, l'alimentation parentérale se propose les buts suivants :

- réaliser l'équilibre hydroélectrolytique ;
- rétablir les masses globulaires et plasmatiques ;
- assurer un minimum calorique ;
- apporter un taux suffisant d'acides aminés.

Réalisation de l'équilibre hydroélectrolytique

Le bilan des entrées et des sorties et des pertes hydroélectrolytiques est fait quotidiennement ; il est basé sur le ionogramme sanguin et urinaire, le delta cryoscopique, l'estimation des pertes insensibles et des pertes connues : diurèse, aspiration digestive, diarrhée. L'apport

hydroélectrolytique sera fait au prorata des besoins. Pour cette malade nous avons facilement obtenu un bilan hydroélectrolytique satisfaisant tout au long de l'évolution.

Apport calorique

L'emploi de glucosé hypertonique à 15 % a l'avantage d'apporter 600 calories par litre. Il nécessite l'adjonction d'entre 15 et 20 unités d'insuline ordinaire pour maintenir une glycémie inférieure à 1,20 g/l. Son principal inconvénient est l'irritation veineuse qu'il entraîne, nécessitant pour pallier à cette complication, des perfusions dans des veines à gros débit, telle la sous-clavière.

1 800 calories restent insuffisant dans l'absolu comme ration quotidienne pour une maladie comme la porphyrie aiguë intermittente qui nécessite un régime hypercalorique. L'utilisation d'émulsion lipidique à 20 % (Intralipide) permet pour 500 ml un apport de 1000 calories. Ces émulsions lipidiques peuvent être utilisées sous trois réserves :

- respecter un certain débit de perfusion ;
- limiter le nombre des perfusions à 15 jours continus, et reprendre éventuellement en laissant un intervalle libre de deux à trois semaines ;
- connaître les contre-indications :

d'après Larcan, les contre-indications absolues sont les affections hépatiques, en particulier, les stéatoses et les cholostases avec hyperlipémie, les hyperlipémies, les "diathèses thrombogènes", les insuffisances respiratoires chroniques, artériosclérose évolutive. Les contre-indications relatives sont les artérioscléreux, sujets âgés en général, femmes enceintes, insuffisance rénale aiguë, désordre de l'hémostase.

Apport en acides aminés

La perfusion de 500 ml de protéolysat de caséine à 10 %, (Aminosol), amène 6,37 grammes d'azote, ce qui équivaut à peu près à 40 grammes de protéines, faits de 67 % d'acides aminés et 33 % de polypeptide de faible poids moléculaire. L'apport calorique est faible, 160 calories/500 cc. Son intérêt réside dans le fait que le rapport azote des acides aminés indispensables sur azote totale est proche du rapport idéal : $\frac{E}{T} = 3$. La composition en acides aminés indispensables se trouve dans des proportions voisines des besoins.

Pour assurer la meilleure utilisation par l'organisme de ces protéines et acides aminés injectés, il faut :

- un apport minimum de 120 à 200 calories par gramme d'azote fourni sous forme d'amino-acide ;
- au moins 100 à 150 g d'hydrate de carbone ;
- des mobilisations ou activité physique ;
- des stéroïdes anabolisants lorsqu'ils ne sont pas contre-indiqués.

Ainsi, tout au long de l'évolution clinique de la maladie, il a été maintenu des protides aux environs de 60 g/l.

o

o o

Au total, chez cette malade, l'apport hydrique était de 3 000 ml/jour, l'apport électrolyique selon les besoins d'après les ionogrammes sanguins et urinaires quotidiens, l'apport calorique de 2 800 calories par jour, soit 46 calories/kg/jour avec 450 g de glucides par jour et l'apport en protides de 0,7 g/kg/jour. L'adjonction de vitamines B_1, B_6, B_{12}, D et C était quotidienne.

ANESTHESIE ET PORPHYRIES AIGUES INTERMITTENTES

Deux cas peuvent se présenter à l'anesthésiste : soit le malade est connu comme porteur d'une porphyrie aiguë intermittente, latente, en phase aiguë ou en rémission, et il se pose le problème difficile des drogues à utiliser pour la prémédication, l'induction et le maintien de l'anesthésie ; soit le malade n'est pas connu comme porteur d'une porphyrie, et Merola propose les cinq éléments suivants pour faire soupçonner une porphyrie :

- élimination d'urine rouge
- paralysie à la suite d'une anesthésie précédente ou d'une prise de sédatif
- syndrome abdominal aigu non bien défini
- photo sensibilité cutanée
- décès d'une personne dans la famille au cours d'une anesthésie.

Choix des drogues à utiliser

L'ensemble des publications depuis dix ans, traitant des problèmes d'anesthésie des porphyries aiguës intermittentes, repose le plus souvent sur des cas isolés. Soit ces malades sont connus comme porteurs de la tare et la publication porte sur l'anesthésie employée qui n'a pas déclenché d'accès aigu, soit ces malades n'étaient pas connus comme porteurs de la tare, et au contraire, la description porte sur les drogues qui ont déclenché l'accès aigu.

Il est d'emblée nécessaire de préciser que l'administration d'une drogue chez un sujet atteint à l'état latent d'une porphyrie aiguë intermittente peut être responsable de déclencher un accès aigu, mais pas obligatoirement. C'est ainsi que l'on en est arrivé au paradoxe de Ward R.J. qui tend à prouver que l'utilisation des barbituriques n'est pas dangereux pour les porphyries.

Nous passerons en revue les drogues qui peuvent être utilisées ou non pour la prémédication, l'induction et le maintien d'une anesthésie chez une porphyrie aiguë intermittente, l'ensemble des autres drogues contre-indiquées ayant été cité précédemment.

1°) Drogues unanimement contre-indiquées en anesthésie chez les porphyries

Il n'y en a qu'une : les barbituriques, et en particulier, le Penthiobarbital. Peu importe la dose employée, ils sont responsables de déclencher un accès aigu. L'impact de ces toxiques est sur la chaîne cytochromique au niveau de la flavine adénine dinucléotide. Les barbituriques modifient la perméabilité de la membrane mitochondriale. Ils accélèrent la néoformation de l'ALA synthétase, en occupant par compétition la place de l'hème sur l'aporépresseur, le rendant inactif. Ainsi, la synthèse porphyrinique se trouverait libéré de son frein physiologique.

La littérature rapporte 10 cas d'anesthésie induite au Penthiobarbital chez des sujets porteurs d'une porphyrie latente qui tous ont déclenché un accès aigu avec manifestations respiratoires majeures nécessitant la ventilation artificielle. Sur ces dix cas six sont décédés.

2°) Drogues contre-indiquées par les biochimistes

Gajdos condamne en bloc les hypnotiques et les sédatifs modernes, mais nous verrons dans le paragraphe suivant qu'un certain nombre de drogues de cette catégorie semblent inoffensives.

- La morphine est contre-indiquée. Léonard rapporte un cas de porphyrie aiguë intermittente déclenché par l'administration de morphine en prémédication.

- Cocaïne, procaïne et anesthésiques locaux se rattachant à ces deux familles sont contre-indiquées. Cependant, Leonard J.M. préconise la rachi-anesthésie.

- Les stéroïdes sont expérimentalement capables de déclancher un accès aigu et il a été prouvé qu'ils agissaient de la même façon que les barbituriques au niveau de l'aporépresseur. Expérimentalement les stéroïdes les plus porphyrinogènes sont du type 5βH, provenant de la transformation des hormones à 19 et 21 carbones, du type progestérone et testostérone.. Il semble donc raisonnable de s'abstenir d'utiliser l'hydroxydione. Leonard propose sans incident l'utilisation de l'hydroxydione.

- Le chloroforme agit comme des barbituriques et les anesthésiques locaux en modifiant la perméabilité de la membrane mitochondriale. Il est contre-indiqué chez un porphyrique d'après Fréjaville.

3°) Drogues utilisés en anesthésie sans incidents chez les sujets connus comme porteurs d'une porphyrie aiguë intermittente.

. en prémédication : Diazépam — Phentanyl
Halopéridol — Alimémazine
Pethidine

. pour l'induction et le maintien de l'anesthésie :

gamma OH

Propanidide

Cyclopropane

Halothane

Méthoxyflurane

Curares - Décaméthonium

Succinylcholine

4°) Drogues reconnues par tous comme non dangéreuses pour un porphyrique

Atropine et Scopolamine

Chlorpromazine

Ether

Protoxyde d'azote

5°) Notre observation à propos de deux anesthésies chez une porphyrie aiguë intermittente en phase aiguë

La première anesthésie a été donnée au 10e jour de l'accès aigu pour une trachéotomie. L'anesthésie a été faite uniquement avec l'Halothane. Elle n'a présenté aucun incident particulier, la malade s'est réveillée et était tout à fait consciente quelques minutes après l'arrêt de l'Halothane.

La deuxième anesthésie a été faite pour perforation d'ulcère au 21e jour de l'évolution. Elle associait à l'induction Halothane à 1 %, oxygène 6 litre/mn et protoxyde d'azote à 8 litre/mn ; pour la poursuite de l'anesthésie 80 mg de Gallamine et Halothane à 0,5 % puis à 0,25 %, la malade étant sous respirateur.

On doit faire ici deux remarques. La première se rapporte à la malade : l'anesthésie utilisée semble aboir été une des causes de l'aggravation de la maladie. En effet, alors que le matin de l'intervention le kinésithérapeute constatait une ébauche de récupération des fléchisseurs des orteils et des doigts, en post-opératoire non seulement l'amélioration constatée n'avait pas persisté, mais il existait une extension bulbaire de la maladie. Ce qui peut mettre en cause soit l'Halothane, soit la Gallamine.

- L'Halothane n'a jamais été responsable de déclencher un accès aigu chez un porteur de porphyrie aiguë intermittente et nous en avons eu la preuve au cours de la première anesthésie pratiquée chez cette malade.

- L'action de la Gallamine au niveau de la plaque motrice en tant qu'antidépolarisant pourrait être responsable, chez une porphyrie aiguë intermittente, d'une curarisation prolongée, par défaut de cholinestérase. Elle serait alors responsable de l'abolition en post-opératoire des signes de récupération constatés chez cette malade avant l'intervention. Mais ceci reste hypothétique.

CONCLUSION

La porphyrie aiguë intermittente a pour caractère majeur de rester une affection bénigne si l'on élimine chez les porteurs de la tare les facteurs déclanchants de l'accès aigu. Ceci implique d'évoquer le diagnostic devant des symptômes d'appel caractéristiques, de dépister les formes latentes dans les familles atteintes de l'affection, permettant ainsi d'éviter les drogues responsables de déclancher l'accès aigu. Ce n'est pas la malignité propre de la tare génétique qui provoque le décès, mais les erreurs de diagnostic responsables d'erreurs thérapeutiques.

Si les nombreuses recherches entreprises ces dernières années ont permis d'aboutir à une meilleure connaissance des porphyries, en particulier sur les facteurs déclanchants, il n'en reste pas moins que de nombreux points, portant sur les mécanismes régulateurs de la formation des porphyries, sur la physiopathologie de l'accès aigu, restent inconnus. C'est cependant par leur connaissance que l'on pourra donner un traitement étiologique des porphyries en phase aiguë. Actuellement, la porphyrie aiguë intermittente en phase aiguë est une affection mortelle dans 50 pour cent des cas, malgré la réanimation. La guérison lorsqu'elle est obtenue se fait sans séquelle.

L'observation rapportée sur cette malade atteinte de porphyrie aiguë intermittente, outre la richesse sémiologique et biologique, met en évidence le risque majeur des complications au cours de l'évolution de l'accès aigu. Une de ces complications a retenu notre attention : il s'agit d'une perforation gastrique en deux temps chez cette malade sous ventilation artificielle. En effet, en plus de sa rareté au cours d'une porphyrie aiguë intermittente, elle a posé des problèmes angoissants, tant pour le chirurgien que pour l'anesthésiste-réanimateur.

BIBLIOGRAPHIE

AULLAS Marcel :
Contribution à l'étude clinique et thérapeutique des porphyries
Thèse Med. Paris 1955 No. 444

BARIETY M., GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M., THIBAULT P., LEYMARIOS J. :
Essai thérapeutique de la porphyrie idiopathique par l'AMP
Presse méd. 1960 68, 895

BERNARD H., GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. :
Porphyries. Etude clinique et biologique.
Editions Baillière et fils, Paris 1958

BONDUELLE P., BOUYGES P., PUECH H. :
La forme respiratoire de la porphyrie aiguë à propos d'un cas avec quadriplégie et accidents asphyxiques graves.
Revue Neurol. 1956 95,1

BROOMFIELD B. :
Acute intermittent porphyria treated with chlorpromazine
Proc. Roy. Soc. Med. 55, 799, 88, Sep. 62

CHASSAGON C. et al :
A case of acute intermittent porphyria in an adult
Lyon Med. 220 : 481, 9, 15 Sept. 68

DE MATTEIS F., RIMINGTON C. :
The biochemical disturbance in acute intermittent porphyria
Lancet 1962, I, 1332

DOR J., OHRESSER P., AUTRAN P. :
Complications abdominales aiguës dans un secteur de réanimation respiratoire
Lyon Chir. 65 No. 6, 801, 812 Nov. Déc. 1969

EALES L. :
The porphyrins and porphyria
Ann. Rev. Med. 12 : 251, 1961

FREJAVILLE J.P. :
Physiopathologie des membranes
Concours médical (5 XII 1970)

FREJAVILLE J.P. :
Sites d'action cellulaire des toxiques
Ann. Anesth. Franç. IX, 4 : 605

GAJDOS A., GAJDOS-TÖRÖK M. :
Porphyrines et porphyries. Biochimie et clinique
Lasson et Cie., 1969

GARCIN R. :
Porphyries aiguës
Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 115, 1089, 1964

GARSIA Hugo :
Porphyrie aiguë intermittente
Thèse Méd. Paris 1966, No. 227

GOLDBERG A. :
Acute intermittent porphia. A study of 50 cases.
Quart. Journ. Med. (new series); 28, 183, 1959

GOLDBERG A. :
Diagnosis and treatment of the porphyrias
Proc. Roy. Soc. Med. 1.193, 6 Feb 1968

GOSENTINO J.L. :
Association grossesse et porphyrie aiguë intermittente
Thèse Lyon 1966 No. 192

GOULON A., MARGAIRAZ A., NOUAILHAT F. :
Réanimation et valeur des traitements récents des porphyries aiguës
Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris 115, 1135, 1964

GRANICK S. :
orphyrin biosynthesis. I. Formation of delta-aminolevulinic acid in erythrocytes
Journ. Biol. Chem. 232, 1101, 1958

GRANICK S. :
Hepatic porphyria and drug induced or chemical porphyria
Ann. N.Y. Acad. Sc. 123, 188, 1965

GRANICK S. :
The induction in vitro of the synthesis of delta aminolevulinic acid synthetase in chemical porphyria : a response to certain drugs, sex hormones and foreign chemicals.
Journ. Biol. Chem., 241, 1359, 1966

GRANICK S., KAPPAS A. :
Steroid induction of porphyrin synthesis in lever cell culture. I. Structural basis and possible physiological role in the control of heme formation.
Journ. Biol. Chem., 242, 4587, 1967

HEGGARTY H., FERGUSON J.C.
Acute intermittent porphyria with intestinal perforation.
Scot. Med. Journ. 13 : 293-4, Sep. 1968

JAMAIN B., PESTEL M., GUYOT P. :
Porphyrie aiguë intermittente et grossesse.
Bull. Fédér. Soc. Gynéc. Obst., 1966

LABADIE P. :
Porphyrines, porphyrinuries et porphyries
Revue du Prat. 1 jan 1965

LABBE R.F. :
Metabolic anamolies in porphyria. The result of impaired biological oxidation ?
Lancet, II, 4587, 1967

LABBE R.F., KURUMADA T., ONISAWA J. :
The role of succinyl-coenzyme A-synthetase in the control of heme synthesis.
Biochem. Biophys. Acta, 111, 403, 1965

LAFRESLE J. :
Traitement de la porphyrie aiguë intermittente.
Cahier de médecine des Hôp. Paris, 9 : 179,83 fév 1968

LEHMAN Jean :
Porphyrie variegata ou mixte
Thèse Paris 1969

MOUREN P. :
A case of acute intermittent porphyria in an adult
Marseille Méd. 104, 567-8, 1967

OTTE R.C. :
Gastric changes during an attack of acute intermittent porphyria.
Radiology, 93, 673-4, sept 1969

PAGET M., et al. :
On a case of acute intermittent porphyria. Biochemical considerations
J. Sci. Med. Lille, 86, 741-52, 1968

PATEL J.C. :
Hémorragies digestives survenant au cours de la réanimation respiratoire.

PEYREFITTE G. :
Porphrie aiguë intermittente - état actuel de la question
Thèse Méd. Lyon, 1965 No. 199

POLONOVSKI, BOULANGER, MACHEBOEUF, ROCHE :
Biochimie médicale
Masson 1961

RIDLEY A. et al. :
Electrolyte abnormalities in porphyria
Lancet, 2 : 872 - 19, oct. 1968

SAHUQUET A. :
Porphyries et spécificité chimique.
Thèse Méd. Bordeaux 1960

SAMSON R. :
Accidents nerveux des porphyries aiguës
Revue du Prat., 21 juin 1968

SERVONNAT F., POMMATAU A. :
Notre expérience de l'association Aminosol-Intralipide
Ann. Anesth. Franç. IX 3 : 458

SHEMIN D., KIKUCHI G., ABRAMSKY T. :
Enzymatic studies of the synthesis of some intermediates in porphyrin biogenesis.
Presses Univers. de France, édit., 1962 p. 174

WALDENSTRÖM J. :
The porphyrias as inborn errors of metabolism
Amer. Journ. Med. 22, 758, 1957

WALDENSTRÖM J., HAEGER-ARONSEN B. :
The porphyria. A genetic problem.
Progress in medical genetics, 5, 58, 1967

WATSON C.J., VARO R.L., SCHMID R. :
An unusual cas of acute porphyria with volvulus and gangrene of the cecum
Amer. J. Med. 22, 980, 1957

Anesthésie

BELLUCCI G. et al. :
Some cases of acute intermittent porphyria of anesthesiologic interest
Acta Anaesth (Padova) 16 - 683 - 98, Sept-Oct, 1965

CAVALLINI T. :
General anaesthesia in porphyria
Atti Accad. Fisiocr. Siena (Medicofis) 15, 761-771, 1966

CHAPADOS R. et al. :
A case of acute intermittent porphyria
Canad. Anaesth. Soc. J. 13, 616, 9, Nov. 1966

CLOT C. :
General anaesthesia in a patient with acute intermittent porphyria
Cah. Anesth. 16, 217, 20, Mars 1968 (France)

DELFINO U. et al. :
Anaesthesiologic problems in porphyria patients
Minerva Anesth. 34, 825, 30, juillet 1968 (Italie)

DUNDEE J.W., McCLEERY W.N., McLOUGHLIN G. :
The hazard of thiopental anaesthesia in porphyria
Anaesth. Analg. Clevelant L : 567, 74, Sept.-Oct. 1962

DUNDEE J.W., RIDING J.E. :
Barbiturate narcosis in porphyria
Anaesthesia 10 : 55, 1955

EYRICH J. :
On anaesthesia in porphyria
Anaesthesist 13 : 69-70, Mar 1964

FRANCOIS G. et al. :
The place of resuscitation in the treatment of acute porphyria
Marseille Med 104 : 573 - 6, 1967

GOULON M. et al. :
Reanimation and value of recent treatment of acute porphyria
Bull. Soc. Med. Hosp. Paris 115 : 1135 - 43, 13 Nov 1964

LARENG L., BERTRAND M., BARRE F. :
Les troubles respiratoires de la porphyrie aiguë intermittente conditionnant le pronostic vital
Anesth. Anal. Réan. 26, 5, 1969

LEONARD J.M. :
Porphyria and anaesthesia
Acta Anaesth. Belg. 14 : 214 - 8, Dec 1963

LEPINSCKIE F.F. :
Porphyria as a problem in anaesthesia
Canad. Anaesth Soc. J. 10 - 286 - 96, May 1963

MURPHY P.C. :
Acute intermittent porphyria.
The anaesthetic problem and its background
Brit. J. Anaesth. 36, 801, 12 Dec. 1964

NORRIS W., McNAB G.W. :
Anaesthesia in porphyria
Brit. J. Anaesth. 32, 505, 1960

VALENTE A., BIMONTE D., MEROLA L. :
Problemi anestesiologici nelle porfiri
Incontri 2, 45, 1967

WARD R.J. :
Porphyria and its relation to anaesthesia
Anaesthesiology 26, 212, Mar-Apr. 1965

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Le Recteur de l'Académie de PARIS

Robert MALLET.

VU
Le Doyen de la Faculté de Médecine
de CRETEIL

M. RAPIN;

VU
Le Président de Thèse